

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

- Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten**
- Oxycodon-HCl-CT 40 mg Retardtabletten**
- Oxycodon-HCl-CT 80 mg Retardtabletten**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose
Jede Retardtablette enthält maximal 6 mg Sucrose.

Oxycodon-HCl-CT 40 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose
Jede Retardtablette enthält maximal 12 mg Sucrose.

Oxycodon-HCl-CT 80 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,7 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose
Jede Retardtablette enthält maximal 23 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten
Pinkfarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Oxycodon-HCl-CT 40 mg Retardtabletten
Orangefarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Oxycodon-HCl-CT 80 mg Retardtabletten
Gelbe, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hängt von der Schmerzintensität und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ab. Im Allgemeinen gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Titration und Anpassung der Dosierung
Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei Opioid-naiven Patienten 12-stündlich 10 mg Oxycodonhydrochlorid. Manche Patienten profitieren unter Umständen von einer Anfangsdosis von 5 mg, da hierdurch die Inzidenz von Nebenwirkungen minimiert werden kann.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen, bereits mit höheren Dosierungen beginnen.

Für die Anpassung der Dosierung stehen **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** in Wirkstärken zu 20 mg, 40 mg und 80 mg zur Verfügung.

Aufgrund gut kontrollierter klinischer Studien entsprechen 10–13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils bei retardierter Freisetzung.

Aufgrund individueller Unterschiede in der Empfindlichkeit der Patienten für verschiedene Opiode wird empfohlen, die Behandlung nach Umstellung von anderen Opioiden auf Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten mit 50–75 % der errechneten Oxycodon-Dosis zu beginnen.

Manche Patienten, die **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** entsprechend einem fixen Dosisregime einnehmen, benötigen ein schnell freisetzendes Analgetikum als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** sind für die Behandlung akuter Schmerzzustände und/oder von Durchbruchschmerzen nicht indiziert. Eine Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** entsprechen. Wird die Bedarfsmedikation häufiger als zweimal am Tag angewendet, ist dies ein Anzeichen dafür, dass die Dosis von **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** erhöht werden muss. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als einmal im Abstand von 1 bis 2 Tagen erfolgen, bis eine stabile Einstellung mit zweimal täglichen Gaben erreicht wird.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden sollten weitere Dosiserhöhungen in Schritten von jeweils etwa einem Drittel der Tagesdosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientengerechte Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation ermöglicht, solange die Schmerztherapie benötigt wird.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein, die Mengen ungleich zu verteilen.

Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80 mg bis 120 mg am Tag, die in Einzelfällen bis zu 400 mg am Tag gesteigert werden können. Auch wenn höhere Dosierungen erforderlich sind, sollte die Dosis individuell unter ausgewogener Berücksichtigung von Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen gefunden werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten sollten in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitplan alle 12 Stunden eingenommen werden.

Die Retardtabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden. **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** dürfen nicht zerkaut, sondern müssen im Ganzen heruntergeschluckt werden.

Dauer der Behandlung

Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten dürfen nicht länger als nötig eingenommen werden. Ist aufgrund von Art und Schweregrad der Erkrankung eine längerfristige Behandlung erforderlich, ist eine eingehende und regelmäßige Überprüfung erforderlich, ob und in welchem Umfang die weitere Behandlung erforderlich ist.

Absetzen der Behandlung

Ist eine Opioid-Therapie nicht mehr indiziert, kann eine schrittweise erfolgreiche Reduktion der Tagesdosis ratsam sein, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinische Anzeichen einer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung konservativ eingeleitet werden. Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis sollte um 50 % reduziert werden (zum Beispiel eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten), und bei allen Patienten sollte die Dosis entsprechend der klinischen Situation individuell titriert werden, bis eine ausreichende Schmerzkontrolle erzielt ist.

Risikopatienten

Opioid-naive Risikopatienten, z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder verlangsamtem Arzneimittelstoffwechsel, sollten initial die Hälfte der für Erwachsene empfohlenen Dosis erhalten.

Aus diesem Grund kann auch die niedrigste, in dieser Fachinformation angegebene Dosis von 10 mg für diese Patienten als Einleitungsdosis ungeeignet sein.

Die Dosititration sollte stets der individuellen klinischen Situation des Patienten angepasst werden.

Oxycodon-HCl-CT 20/40/80 mg Retardtabletten

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Oxycodon darf nicht in Situationen verwendet werden, in denen Opiode kontraindiziert sind:
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- Schweres Asthma bronchiale
- Paralytischer Ileus
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht nachgewiesen, so dass die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Vorsicht ist geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz), toxisch bedingter Psychose (z. B. Alkohol), Prostatahypertrophie, Alkoholismus, bekannter Opioid-Abhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Gallenerkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck (etwa bei Kopfverletzungen), Kreislaufregulationsstörungen, Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen sowie bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten nach Darmoperationen geboten. Opiode sollten in der postoperativen Phase erst verabreicht werden, wenn die Darmfunktion vollständig wiederhergestellt ist.

Eine Anwendung von Oxycodon vor oder innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Leberfunktion müssen sorgfältig überwacht werden.

Eine Atemdepression stellt die wichtigste durch Opiode induzierte Gefährdung dar und tritt am häufigsten bei älteren oder geschwächten Patienten in Erscheinung. Die atemdepressive Wirkung von Oxycodon kann zu erhöhten Kohlendioxid-Konzentrationen im Blut und dadurch auch im Liquor führen. Bei entsprechend disponierten Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle verursachen.

Bei chronischer Anwendung kann sich beim Patienten eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln, so dass zur Schmerzkontrolle immer höhere Dosen erforderlich werden. Bei Langzeitanwendung des Produkts kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen, und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Wenn ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit umfassen.

In sehr seltenen Fällen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder eine Umstellung auf ein anderes Opioid kann erforderlich sein.

Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten besitzen ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Oxycodon besitzt ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioidagonisten. Oxycodon kann von Personen mit latenter oder manifester Suchterkrankung bewusst missbraucht werden. Opioidanalgetika einschließlich Oxycodon können zu einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) führen. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist das Risiko, eine körperliche oder seelische Abhängigkeit zu entwickeln jedoch deutlich vermindert bzw. differenziert zu beurteilen. Es liegen keine Daten zur tatsächlichen Inzidenz seelischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor. Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch muss das Arzneimittel mit besonderer Vorsicht verordnet werden.

Eine missbräuchliche parenterale/intravenöse Injektion von Tablettenbestandteilen (insbesondere Talkum) kann zu lokalen Gewebnekrosen, Lungengranulomen oder anderen schweren, potenziell tödlichen unerwünschten Ereignissen führen.

Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zermösert werden. Die Verabreichung zerkauter oder zermöserter Tabletten führt zu einer beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* können vermehrt Nebenwirkungen von *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es kann zu einer verstärkten ZNS-dämpfenden Wirkung kommen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Arzneimitteln erfolgt, die eine Wirkung auf das ZNS besitzen. Hierzu zählen andere Opiode, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika.

Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von *Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Anticholinerg wirkende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Mittel gegen die Parkinson-Krankheit) können die anticholinergen Nebenwirkungen von Oxycodon (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen) verstärken.

Oxycodon wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, unter Mitwirkung von CYP2D6. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteaseinhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer reduzierten Clearance von Oxycodon und einer daraus folgenden Erhöhung der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 200 mg über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 2,4-Fache erhöht (Spanne 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach Gabe in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (die ersten beiden Dosen betragen 400 mg) zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 3,6-Fache erhöht (Spanne 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 800 mg über vier Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,8-Fache erhöht (Spanne 1,3–2,3).

Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, führte in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,7-Fache erhöht (Spanne 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Metabolisierung von Oxycodon induzieren und so eine verstärkte Clearance von Oxycodon bewirken. Dies kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über fünfzehn Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 50 % erniedrigt (Spanne 37–57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über sieben Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 86 % erniedrigt.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon einhergehen kann.

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzymhibitoren auf die Metabolisierung von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wurden klinisch relevante Abweichungen der International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen beobachtet.

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den Stoffwechsel von Arzneimitteln durchgeführt, die über das CYP-System metabolisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei schwangeren und lactierenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Kinder von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor dem Geburtsvorgang Opioide verabreicht bekommen haben, sollten bezüglich Atemdepression überwacht werden.

Entzugssymptome können bei Neugeborenen von Müttern beobachtet werden, die sich einer Behandlung mit Oxycodon unterziehen.

Stillzeit

Oxycodon kann mit der Muttermilch ausgeschieden werden und kann im Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

Oxycodon sollte deshalb nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität

Humandaten sind für Oxycodon nicht verfügbar. In tierexperimentellen Studien hatte Oxycodon keinen negativen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxycodon kann die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen so stark beeinträchtigen, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt oder nicht mehr gegeben sind.

Unter einer stabilen Therapieeinstellung ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend notwendig. Der behandelnde Arzt muss die Situation individuell beurteilen.

4.8 Nebenwirkungen

Oxycodon kann Atemdepression, Miosis, Bronchospasmen und Spasmen der glatten Muskulatur sowie eine Dämpfung des Hustenreflexes bewirken.

Unerwünschte Ereignisse, die zumindest als potentiell durch die Behandlung bedingt anzusehen sind, werden im Folgenden geordnet nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Folgende Häufigkeitsangaben werden zugrunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100 – < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000 – < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000 – < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Lymphadenopathie

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verschiedene psychische Nebenwirkungen einschließlich Stimmungsänderungen (z. B. Angstzustände, Depression), Veränderungen des Aktivitätsgrades (vorwiegend Dämpfung, z. T. in Verbindung mit Lethargie, bisweilen Zunahme mit Nervosität und Schlaflosigkeit) sowie Veränderungen der

kognitiven Funktionen (abnorme Denkinhalte, Verwirrtheit)

Gelegentlich: Wahrnehmungsstörungen wie Depersonalisation, Halluzinationen; verminderte Libido; Agitiertheit; Affektlabilität; euphorische Stimmung; Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggressivität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz; Schwindel; Kopfschmerzen

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus; unwillkürliche Muskelkontraktionen; Krampfanfälle, insbesondere bei Patienten mit Epilepsie oder erhöhter Krampfneigung; Hypästhesie; Sprachstörungen; Synkope, Parästhesie; Koordinationsstörungen; Dysgeusie; Amnesie

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Störungen des Tränenflusses; Miosis; Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hyperakusis; Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Supraventrikuläre Tachykardie; Palpitationen (in Verbindung mit einem Entzugssyndrom)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: Hypotonie; orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe; Bronchospasmus

Gelegentlich: Atemdepression; vermehrter Hustenreiz; Pharyngitis; Rhinitis; Stimmveränderungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Mundtrockenheit; gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen; Durchfall; Dyspepsie

Gelegentlich: orale Ulzera; Gingivitis; Stomatitis; Flatulenz; Aufstoßen; Dysphagie; Ileus Zahnfleischbluten; Teerstuhl; Zahnverfärbungen und Zahnschäden

Nicht bekannt: Zahnkaries

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Juckreiz

Häufig: Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag, in sehr

Oxycodon-HCl-CT 20/40/80 mg Retardtabletten

selteneren Fällen gesteigerte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis, Hyperhidrose

Gelegentlich: Trockene Haut
Selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: gesteigerter Harndrang
Gelegentlich: Harnverhalt
Selten: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion
Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände
Gelegentlich: Schüttelfrost; Schmerzen (z. B. Schmerzen im Brustkorb); Ödeme; periphere Ödeme; Migräne; Arzneimitteltoleranz; Malaise; Durst
Selten: Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme); Cellulitis

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Versehentliche Verletzungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Skelettmuskeltonus und Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen; der Missbrauch stark wirksamer Opioide wie Oxycodon kann tödlich verlaufen.

Therapie einer Überdosierung:

Das Hauptaugenmerk ist auf die Sicherung der Atemwege des Patienten und die Einleitung einer assistierten oder kontrollierten Beatmung zu richten.

Im Fall einer Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opioid-Antagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon intravenös) angezeigt sein. Abhängig von der klinischen Situation müssen Einzeldosen im Abstand von 2 bis 3 Minuten wiederholt werden. Eine intravenöse Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Die In-

fusionsgeschwindigkeit sollte auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt werden.

Eine Magenspülung kann erwogen werden. Auch die Gabe von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10–15 g bei Kindern) ist in Betracht zu ziehen, wenn innerhalb von einer Stunde eine große Menge eingenommen wurde; Voraussetzung hierfür ist eine adäquate Sicherung der Atemwege. Es gibt gute Gründe für die Annahme, dass bei Ingestion von Retardpräparaten auch eine verzögerte Applikation von Aktivkohle von Nutzen sein kann; einen Beweis für diese Annahme gibt es allerdings nicht.

Um die Magen-Darm-Passage zu beschleunigen, kann ein geeignetes Laxans (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionsbehandlung) sollten bei Bedarf im Rahmen der Behandlung eines begleitenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei einem Herzstillstand oder Herzrhythmusstörungen können eine Herzdruckmassage oder eine Defibrillation angezeigt sein. Bei Bedarf assistierte Beatmung und Stabilisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opiumalkaloide
ATC-Code: N02AA05

Oxycodon weist eine Affinität zu kappa-, mu- und delta-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark auf. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antagonistische Wirkung. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten eine Schmerzlinderung über einen längeren Zeitraum, ohne dass es zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen kommt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die relative Bioverfügbarkeit von **Oxycodon-HCl-CT Retardtabletten** ist mit derjenigen von schnell freisetzendem Oxycodon vergleichbar, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 4,5 bis 7 Stunden erreicht werden (gegenüber 1 bis 1,5 Stunden bei Einnahme der schnell freisetzenden Präparation). Plasmaspitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Oxycodon-Konzentration sind bei den Retardtabletten und den schnell freisetzenden Formulierungen vergleichbar, wenn gleiche Tagesdosen in 12- bzw. 6-stündigen Abständen gegeben werden. Die maximale Plasmakonzentration und das Ausmaß der Resorption von Oxycodon werden durch eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme der Tabletten nicht beeinflusst.

Die Tabletten dürfen nicht zermörsert oder gekaut werden, da dies zu einer schnelleren

Freisetzung von Oxycodon aufgrund der Störung der Retardeigenschaften der Tabletten führt.

Verteilung:

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt ca. zwei Drittel gemessen an derjenigen bei parenteraler Gabe. Unter Steady-state-Bedingungen betragen das Verteilungsvolumen von Oxycodon 2,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 38–45%, die Eliminationshalbwertszeit 4 bis 6 Stunden und die Plasmaclearance 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt unter Steady-state-Bedingungen, die im Mittel nach einem Tag erreicht werden, 4 bis 5 Stunden.

Metabolisierung:

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Cimetidin in therapeutischen Dosen die Bildung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht nennenswert beeinflusst. Chinidin vermindert beim Menschen die Bildung von Oxymorphon, wobei die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon hiervon weitgehend unbeeinflusst bleiben. Der Beitrag der Metabolite zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination:

Oxycodon und seine Metaboliten werden über den Urin und die Faeces ausgeschieden. Oxycodon passiert die Plazentaschranke und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Linearität/Nicht-Linearität:

Die Retardtabletten zu 20 mg, 40 mg und 80 mg sind im Hinblick auf die resorbierte Wirkstoffmenge dosisproportional bioäquivalent und zeigen eine vergleichbare Resorptionsrate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten hatte Oxycodon keine Wirkungen auf die Fertilität und die Embryonalentwicklung. In Kaninchen wurde jedoch in Dosierungen, die maternale Toxizität hervorriefen, eine Dosis-abhängige Zunahme von Entwicklungsvariationen beobachtet (Zunahme der Zahl an präsakralen Rückenwirbeln, zusätzliche Rippenpaare). In einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigten sich weder Wirkungen auf körperliche, reflexologische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden.

Daten aus genotoxischen Studien mit Oxycodon lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Ethylcellulose

Hyprolose
Propylenglycol
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl-CT 40 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl-CT 80 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Alu/PVC/PVDC-Blisterpackungen

20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten
66593.00.00

Oxycodon-HCl-CT 40 mg Retardtabletten
66594.00.00

Oxycodon-HCl-CT 80 mg Retardtabletten
66595.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel
Verschreibungspflichtig entsprechend der
Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten

Für *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* wurden im Jahr 2005 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an jeweils 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

1. Einmalgabe (single dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten</i> (MW) | Referenzpräparat (MW) |
|------------------------------|---|-----------------------|
| AUC _∞ [h × ng/ml] | 148,35 | 144,04 |
| CV [%] | 33,6 | 33,2 |
| C _{max} [ng/ml] | 13,85 | 16,33 |
| CV [%] | 35,7 | 40,1 |
| t _{max} (± SD) [h] | 4,9 (± 0,61) | 3,0 (± 1,37) |

AUC_∞ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

CV coefficient of variation

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 103 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

2. Mehrfachgabe (multiple dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach einer Mehrfachgabe von *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten</i> (MW) | Referenzpräparat (MW) |
|----------------------------------|---|-----------------------|
| AUC _{ss0-τ} [h × ng/ml] | 222,53 | 213,27 |
| CV [%] | 28,5 | 32,6 |
| C _{ssmax} [ng/ml] | 27,25 | 27,88 |
| CV [%] | 30,3 | 31,2 |
| t _{ssmax} (± SD) [h] | 3,82 (± 0,97) | 2,46 (± 1,2) |

AUC_{ss0-τ} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, gemessen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt τ

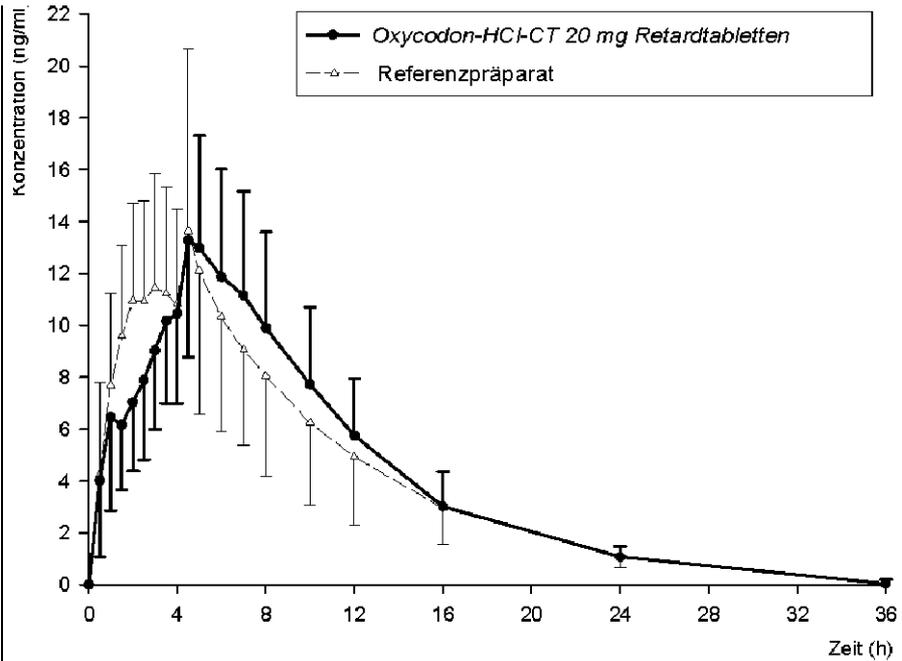


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat.

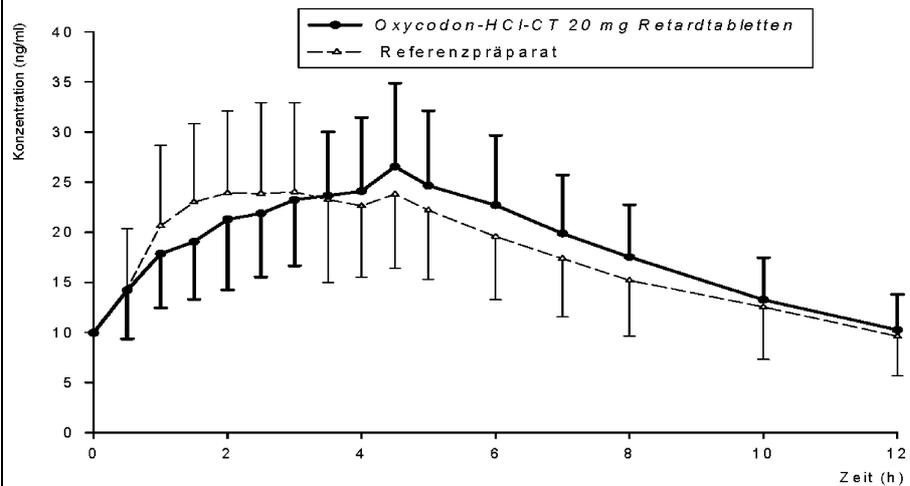


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Mehrfachgabe von *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation.

CV [%] coefficient of variation
 C_{ssmax} maximale Plasmakonzentration im steady state
 t_{ssmax} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state
 SD Standardabweichung
 MW arithmetischer Mittelwert

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Oxycodon-HCl-CT 20 mg Retardtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 105 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{ssmax} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.